

ARTÍCULOS ORIGINALES

Diabetes como Factor de Riesgo para Infecciones en Pacientes Cirróticos

Javier Díaz Ferre ⁽¹⁾, Rossana Román ⁽²⁾, Viviana Ulloa ⁽³⁾, Eduardo Monge ⁽⁴⁾

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las infecciones son causa común de morbi-mortalidad en pacientes cirróticos. La Diabetes Mellitus (DM) es un reconocido factor predisponente a infecciones y cuya coexistencia como causa o consecuencia se ha visto incrementada en la población cirrótica, de manera particular en población cirrótica de etiología viral de tipo C y cuya prevalencia ha sido reportada hasta en más del 50% de pacientes en algunas series. Partimos de la hipótesis que la DM constituye un factor de riesgo para infecciones en los pacientes con Cirrosis Hepática. Nos planteamos el siguiente objetivo general: Determinar si existe asociación entre DM e infecciones en pacientes con cirrosis hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, analítico, multicéntrico. Se dividió en 2 grupos, aquellos con DM (glicemia > 126 mg/dl) y sin DM. Se realizó una comparación de frecuencia y el tipo de infecciones en cada grupo. El análisis se realizó mediante las pruebas t Student, Chi Cuadrado y Odds Ratio como medida de asociación.

RESULTADOS: Se incluyeron 178 pacientes (60,1% varones) entre 25 y 88 años. El 25,8% tuvieron DM. No hubo diferencias demográficas entre los grupos DM y NDM. La frecuencia de infecciones en DM fue de 84,8% comparada con 48,5% en los no DM ($p = 0,001$ y OR = 5,90). Las infecciones más comunes fueron infecciones urinarias (ITU), neumonías y celulitis. Encontramos una mayor frecuencia de neumonías en el grupo DM, no así de ITU ni celulitis.

CONCLUSIÓN: Existe una mayor frecuencia de infecciones en los pacientes cirróticos con DM. La frecuencia de Neumonías es mayor entre cirróticos infectados con DM, no así la de ITU o de celulitis.

PALABRAS CLAVES: Diabetes, cirrosis, infecciones

Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-1: 11-16

ABSTRACT

AIMS AND OBJECTIVES: Infections are a common cause of morbidity and mortality in cirrhotic patients. Diabetes Mellitus (DM) is a predisposing factor for infections, and coexistence of DM and cirrhosis has increased in the last years, particularly in cirrhosis caused by hepatitis C virus. The aim of this study was to determine if there is an association between DM and infections in patients with cirrhosis.

METHODS: Retrospective, cross sectional, analytical, multicenter study. Patients included were distributed in two groups: those with DM (glucose > 126 mg/dl) and those without DM. Frequency and type of infections were compared between both groups. Data was analyzed using Student's t test, Chi square, and Odds ratio analysis.

RESULTS: 178 patients were included, 60.1% were male. Range age was between 25 and 88 years, and 25.8% reported DM. There were no demographic differences between groups. The frequency of infections in the DM group was 84.8% as compared to 48.5% in the controls ($p=0.001$; OR = 5.9). The most common infections were Urinary Tract Infection (UTI), Pneumonia, and Cellulites. We found a higher frequency of Pneumonia in the DM group, not so for UTI and Cellulites population.

CONCLUSIONS: The occurrence of DM is a risk factor for infections in patients with hepatic cirrhosis, particularly increased is the risk for acquiring Pneumonia.

KEY WORDS: Cirrhosis, Diabetes mellitus, Infections

1 Unidad de Hígado. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. EsSALUD. Lima-Perú.

2 Unidad de Hígado, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. EsSALUD. Lima-Perú.

3 Servicio de Endocrinología . Hospital Alberto Sabogal. EsSALUD. Callao-Perú.

4 Servicio de Gastroenterología. Hospital Daniel Carrión. Profesor de Medicina Universidad Nacional Mayor San Marcos. Profesor de Fisiología Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCIÓN

El hígado juega un rol importante en el metabolismo glucídico. Libera glucosa en los estados postabsortivos y de ayuno (del glucógeno y la gluconeogénesis) mientras que almacena glucosa (procedente del plasma o por gluconeogénesis) en forma de glucógeno después de las comidas. También se encarga de metabolizar la insulina, no es extraño entonces que se produzcan una serie de trastornos en los pacientes con enfermedad hepática. La presencia de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, es frecuente en pacientes cirróticos⁽¹⁻¹⁰⁾. Esta estrecha relación entre trastornos hepáticos y el metabolismo de la glucosa, ya se estableció a principios del siglo xx, cuando Nauynyn utilizó por primera vez el término de "Diabetes Hepatógena". Distintas series epidemiológicas indican que más del 60% de los pacientes cirróticos presentan intolerancia a glucosa y entre un 10-15% desarrollan criterios diagnósticos de diabetes^(4,5), sin embargo datos de series diferentes han puesto en evidencia la estrecha relación que existe entre la infección por virus de la hepatitis C, la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, la resistencia a la insulina y la Diabetes Mellitus, esta asociación parecería incrementar la incidencia de DM, hasta cifras cercanas a 25% en pacientes Obesos o con hepatitis C^(4,11,15-18).

Ante la aparición de diabetes, en los pacientes cirróticos es importante descartar otras posibilidades etiológicas, como son la pancreatitis crónica de etiología alcohólica y la hemocromatosis. Es importante considerar que los criterios actuales aceptados para el diagnóstico de diabetes son: 1) dos glicemias en ayuno mayores de 126 mg/dl. 2) una glicemia aislada >200 mg/dl y asociada a síntomas característicos. 3) test de tolerancia oral a la glucosa alterado (glicemia a las 2 horas >200 mg/dl).

En la patogenia de esta diabetes, los factores que desempeñan un papel importante son la Hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, así como el déficit de secreción insulínica. La resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones en tejidos como: músculo, el tejido adiposo y el hígado. El mecanismo de resistencia periférica a la insulina en la cirrosis ha sido estudiada mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y reside en un descenso del transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno. El mecanismo molecular responsable de estos defectos no se conocen con exactitud, pero probablemente se localice a nivel postreceptor en un error de la cascada enzimática que se pone en marcha tras la unión de la insulina con su receptor. Hay que destacar que la resistencia a la insulina es un síndrome metabólico adquirido y que prácticamente se halla en todo cirrótico independiente de la etiología y su estado nutricional. De otro lado la aparición de esta hiperinsulinemia en los cirróticos se produce por una hipersecreción de las células B del páncreas y por una disminución del aclaramiento hepático de la insulina, causada por una captación hepática de primer paso reducida. Aunque la resistencia a la insulina es constante en todos los cirróticos, no todos desarrollan diabetes, tienen que presentarse otras anomalías adicionales, como un incremento en la producción endógena de glucosa y un déficit de insulina

(respuesta de las células B defectuosas) durante el test de tolerancia oral a la glucosa⁽¹⁻⁷⁾.

No sabemos en realidad como afecta la diabetes a la historia natural de la cirrosis, pocos estudios epidemiológicos han correlacionado la diabetes con la supervivencia de esta población, pero parecería ser que empeoraría el pronóstico a largo plazo de esta patología hepática⁽⁴⁾, aumentando la tasa de mortalidad relacionado con un mayor riesgo de fallo hepatocelular así como incremento en la morbilidad de los pacientes cirróticos-diabéticos con hepatocarcinoma que han sido sometidos a hepatectomía o relacionadas al trasplante hepático^(16,19). Las infecciones en los pacientes cirróticos es un problema frecuente ya ampliamente estudiado⁽²⁵⁻³⁴⁾ lo mismo que en los pacientes con DM^(20-23,24) sin embargo existen muy pocos datos acerca de la influencia en la morbimortalidad relacionada con las infecciones en los pacientes en los que coexiste diabetes y cirrosis. Por tal motivo el objetivo de nuestro estudio fue: Determinar si existe asociación entre diabetes e infecciones en los pacientes cirróticos.

METODOLOGÍA

El presente es un estudio analítico observacional de corte transversal y multicéntrico. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes y llevados a una ficha de recolección de datos, para su posterior análisis.

Población: se incluyeron a todos los pacientes cirróticos que ingresaron a hospitalización a los servicios de gastroenterología de los Hospitales Edgardo Rebagliati Martins, Daniel A. Carrión y Hospital 2 de Mayo, de la ciudad de Lima entre el periodo enero del 2003 a setiembre del 2006.

Criterios de Inclusión: todos los pacientes cirróticos hospitalizados por cualquier complicación, con estudios analíticos completos, que no hayan estado recibiendo profilaxis o tratamiento antibiótico.

Criterios de Exclusión: Fueron excluidos pacientes cirróticos con hepatocarcinoma y aquellos que hayan estado recibiendo antibioterapia los últimos 2 meses antes del internamiento, así como los cirróticos con estudios analíticos incompletos (glucosa, Child, etc).

La población de estudio fue dividida en dos grupos: DM y No DM. Se comparó la frecuencia de infecciones en general, así como las de las infecciones específicas más comunes.

Definición de variables:

- Diabetes Mellitus: Se definió diabetes de acuerdo a los consensos internacionales, teniendo en cuenta para el diagnóstico: 2 glicemias basales > 126 mg/dl o una glicemia al azar > 200 mg/dl, para fines del estudio y en función de la variabilidad de la glicemia en función a las infecciones concomitantes, se valoraron tanto las glicemias de ingreso como las del alta, a fin de tener un resultado confiable para el diagnóstico.
- Cirrosis Hepática: Para el diagnóstico de cirrosis se consideró: el diagnóstico histológico o la suma de ca-

racterísticas clínicas, bioquímicas, endoscópicas y eco-gráficas.

- Infecciones: Para el diagnóstico de infección urinaria se considero: los datos analíticos como el hemograma, sedimento urinario patológico (piocitos > 10 x campo de alta resolución), con corrección post tratamiento o urocultivo positivo, para el caso de Neumonía: sospecha clínica y placas radiográficas compatibles, citoquímicos o cultivos positivos para el caso de PBE(Peritonitis Bacteriana Espontanea) y datos clínicos y de laboratorio compatibles con infecciones para el caso de celulitis y otras lesiones dérmicas.

El análisis de los datos se realizó a través de las pruebas: T de student para la comparación de variables paramétricas, CHI CUADRADO, para variables categóricas y OR como medida de asociación de variables .El procesamiento de los datos se llevo a cabo con la ayuda de los programas SPSS 9.0 y EPIINFO-2000.

RESULTADOS

Se incluyeron 178 pacientes, el sexo predominante fue el masculino (60,1%), el promedio de edad fue de 65.25 años con rangos de 25 a 88 años donde el mayor porcentaje de la población se encontró entre los rangos.60-79 años (64,1%) la causa más frecuente de cirrosis en nuestra población fue el alcohol (32%)seguida de la hepatitis B y C (20,2%), criptogénica(16,3%) y causas inmunológicas (4,5%); y se observa además un alto porcentaje de pacientes(27%) cuya causa no fue precisada por falta de estudios.

Cuando se evaluó el estado funcional de acuerdo a la valoración de Child.Pugh, encontramos dentro del estadio C (64,6%) y sólo un pequeño porcentaje(5,1%) correspondió al estadio A. Al estudiar la prevalencia de diabetes en nuestra población encontramos que 25,8 %(46) de la población estudiada cumplía criterios de diabetes y 10 (22%) de los pacientes con DM fueron diagnosticados durante el estudio(**Figura 1**). la prevalencia de infecciones en la población general fue de 57,9% (103) y el tipo de infección más frecuente fue la infección urinaria (62,1%) seguida por Neumonías (19,4%) y Celulitis (7,8%) **figura 2** las características demográficas de la población diabética comparada con la no diabética se presenta en la tabla 1 donde se puede apreciar que no existen diferencias entre ambas poblaciones en los que respecta a edad, sexo, etiología y grado funcional, lo que permite la comparación entre los grupos mencionados.

Cuando se busco la asociación entre diabetes e infecciones en los pacientes cirróticos, objetivo principal del estudio, se encontró un mayor porcentaje de infectados en la población diabética comparada con la no diabética diferencias porcentuales que fueron significativas $P < 0,0001$, OR: 5,9 Intervalo de Confianza 95% $(2,47-14,186)$, como lo muestra la tabla 2. Al evaluar si dentro de la población cirrótica diabética infectada existía alguna infección mas prevalente comparada con la población cirrótica sin diabetes encontramos que la única infección que se encuentra en la población cirrótica diabética con diferencias significativas fue la neu-

monía. como se ve en las tabla 3 el resto de infecciones no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Cuando se valoró en la población cirrótica diabética infectada y no infectada la distribución porcentual según estadio Child se encontró que en la población cirrótica diabética infectada 66,7% eran Child C comparada con 71,4% de cirróticos diabéticos no infectados y para el estadio Child B 30,8% y 28,6% respectivamente, diferencias que no fueron significativas.

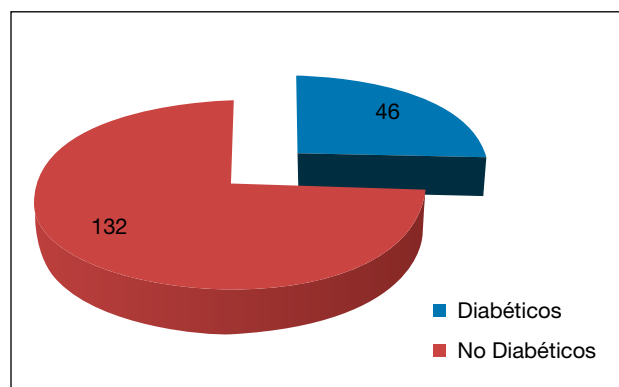


Figura 1. Prevalencia de Diabetes en la Población Cirrótica

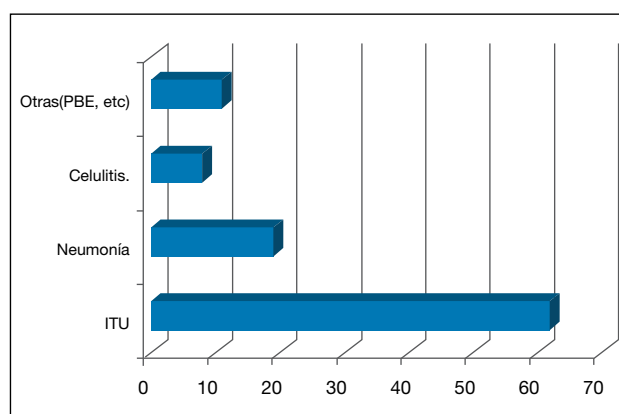


Figura 2. Frecuencia y tipo de Infección en la Población de estudio(%)

Tabla 1. Características Demográficas del grupo de pacientes Diabéticos y No Diabéticos

	Diabético (n = 46)	No diabético (n = 132)	P
Sexo (% Masc)	54,3	62,0	0,33
Edad (prom años)	63,7	65,7	0,33
Etiolog (% pacientes)			
• Alcohol	26,7	35,4	0,83
• Viral	17,8	22,0	0,93
Child-Pugh Score (% pacientes)			
• A	2,0	6,0	0,30
• B	30,4	30,3	0,70
• C	67,0	63,0	0,66

Tabla 2. Infecciones en Pacientes Diabéticos y No Diabéticos

	Infectedos (%)	No-infectedos	Total
Diabéticos	39 (84,8)	7 (15,2)	46 (100)
No diabéticos	64 (48,5)	68 (51,5)	132 (100)

$P < 0,0001$ OR 5,90, 95% CI (2,47- 14,18)

Tabla 3. Tipo de Infecciones en Pacientes Diabéticos y No Diabéticos

Tipo de infección	Diabetico(%)	No diabetico (%)	p valor
Neumonia	9 (19,6)	11 (8,3)	0,005
Infección de Tracto urinario	22 (47,8)	42 (31,8)	0,051
Celulitis	4 (8,7)	4 (3,0)	0,10

DISCUSIÓN

Desde hace mucho tiempo se ha reconocido las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos como un problema relativamente frecuente en los pacientes cirróticos y la prevalencia de diabetes en particular ha sido reportada entre 10-15% de estos pacientes⁽¹⁻⁶⁾, porcentajes que se incrementan en cirróticos con etiología viral C, ⁽¹¹⁻¹⁴⁾ e incluso últimos reportes que evalúan la tolerancia oral a la glucosa en los pacientes cirróticos encuentran 61% de pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa entre diabetes y tolerancia oral a la glucosa alterada⁽⁴⁾ comparada con el 8% reportado en la población general según el estudio de NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) de los Estados Unidos de Norte América para 1988-1994,. Anteriormente ya fue demostrada la mayor prevalencia de infecciones en la población cirrótica ^(26,27,30) y en los diabéticos⁽²⁰⁻²³⁾ como grupos de riesgo independientes, por alteraciones en la inmunidad que los hace más susceptibles a las infecciones.

El objetivo principal del trabajo fue evaluar si existía esta asociación entre diabetes e infecciones en los pacientes cirróticos.

Los resultados nos muestran una población cirrótica en su mayoría constituida por varones y con un promedio de edad cercano a 65 años. Esta distribución no parece ser diferente de la que reportan la mayoría de series ⁽²⁵⁻³⁴⁾ La etiología alcohólica de la cirrosis fue la predominante, lo que se corresponde con reportes publicados en nuestro país ⁽²⁵⁾. Debemos hacer notar que en un alto porcentaje de pacientes la etiología no fue definida por falta de exámenes de laboratorio, esto se debe principalmente a la escases de recursos económicos de los pacientes en la mayoría de los hospitales del Perú.

Al evaluar las características epidemiológicas de la población cirrótica con diabetes y la población cirrótica sin diabetes, al comparar datos de edad, sexo, etiología y grado funcional no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Cuando se evaluó la prevalencia de infecciones en la población cirrótica estudiada se encontró un 58% de las mismas, cifra relativamente elevada en comparación con diferentes estudios que han evaluado la prevalencia de infecciones en la población cirrótica, aunque ya desde los años 80 se han venido reportando cifras que van desde el 20 hasta el 60% de infecciones en la población cirrótica ⁽²⁶⁻³¹⁾, en el caso particular de nuestra población creemos que esto podemos asumirlo debido a la exclusión de todos los pacientes sangrantes y de aquellos que estuvieron recibiendo profilaxis antibiótica o antibióticoterapia por otro motivo en los meses previos al estudio.

Cuando se observó el tipo de infecciones, se encontró que fueron las infecciones del tracto urinario las más frecuentes en nuestra población, lo que coincide con los datos de Bustios y col. ⁽³⁴⁾ y los reportes de Cabrejos. y col ⁽²⁵⁾. seguidos de neumonías y celulitis. esto si bien es cierto contrasta con los últimos reportes europeos donde la PBE es la infección mas frecuente en la población cirrótica⁽³⁰⁾, estos datos son similares a los reportes de los mismos autores en la década de los 80 ⁽²⁷⁾.

Al evaluar la prevalencia de infecciones en la población cirrótica diabética esta fue significativamente mayor que en la población no diabética ($P < 0,0001$) y estas diferencias fueron independientes del grado funcional Child. Lo que nos ayuda a plantear que independiente del estadio Child es la diabetes el principal factor determinante de infecciones en nuestra población estudiada y se convertiría de este modo en un factor de riesgo independiente para infecciones en los cirróticos.

Como ya ha sido reportado y descrito, si bien es cierto que ni las ITU, ni las neumonías, de manera general son infecciones características de la población diabética, es cierto también que la susceptibilidad de este grupo de pacientes al neumococo es algo relativamente común, y como hemos podido apreciar en nuestro trabajo, la neumonía es la infección más frecuente en la población cirrótica con diabetes comparada a la no diabética y aunque no pudo ser determinado el germen causal de las neumonías por el tipo de estudio realizado, datos epidemiológicos extrapolados a esta población nos hacen suponer que el germen causal más frecuente podría ser el neumococo, lo que nos plantearía la posibilidad de proteger a esta población cirrótica y diabética con vacunas contra el neumococo, recomendación que ya ha sido establecida por el CDC para la población cirrótica general⁽³⁵⁻³⁶⁾, pero que nosotros creemos prioritaria sobre esta población en particular, a la luz de los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, el antecedente de Diabetes obtenido de la historia estuvo acompañado en algunos pacientes de valores normales de glicemia, pero que no fueron considerados para el análisis debido a la falta de corroboración de estos valores con un valor concomitante de hemoglobina glicosilada y aunque los valores normales de la hemoglobina glicosilada en esta población de cirróticos aun esta siendo analizado ⁽³⁷⁾, su valorización sería de mucha ayuda en estos casos.

Sólo 5 pacientes de nuestro estudio contaron con datos de Hemoglobina Glicosilada y sólo 36 (78%) tuvieron el antecedente de diabetes mellitus, siendo los 10 pacientes restantes (22%) diagnosticados durante el estudio, dato por demás interesante pues nos demuestra la importancia de las valoraciones de glicemia en ayunas de manera rutinaria en nuestra población cirrótica para evitar diagnósticos tardíos.

La asociación de diabetes con infecciones en los pacientes cirróticos, particularmente con los cirróticos Child B y C, nos plantea la posibilidad de sugerir futuros estudios en los que se plantee la profilaxis antibiótica en esta población a fin de evitar la elevada morbimortalidad de este grupo de pacientes. Siendo que todos los datos de nuestros pacientes fueron obtenidos de pacientes hospitalizados donde ya la infección fue diagnosticada, un posible momento para la intervención profiláctica pudiese ser al momento de identificar en la consulta ambulatoria un cirrótico con diabetes, en par-

ticular si son del grado funcional Child B-C, con glicemias no controladas (>126), mientras dure dicha descompensación, planteamiento que dejamos abierto a la discusión y sustentación con futuros estudios.

Dado que un porcentaje importante de pacientes cirróticos no tenían diagnóstico de diabetes al inicio del estudio y a la importancia en la morbimortalidad de esta asociación, hacemos notar que su búsqueda debe ser siempre realizada en esta población y el control glicémico una necesidad imperante.

En conclusión: uno de cada 4 pacientes tiene criterios diagnósticos de DM, Los cirróticos con DM tuvieron 84,8 de infecciones comparado con el 48,5 de los no Diabéticos ($p < 0,0001$). Las infecciones más comunes fueron: la ITU, neumonía y celulitis. La neumonía fue la única infección asociada significativamente con la DM en la población cirrótica.

REFERENCIA

- PETRIDES AS, STANLEY T, MATTEWS DE, VOGT C, BUSH A AND LAMBETH H. Insulin Resistance in Cirrhosis: Prolonged Reduction of Hyperinsulinemia Normalizes Insulin Sensitivity. *Hepatology* 1998;28:141-149.
- PETERSEN KF, KRSSAK M, NAVARRO V, CHANDRAMOULI V, HUNDAL R, SCHUMANN WC. Contributions of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis to glucose production in cirrhosis. *Am. J. Physiol.* 1999;276: E529-E535.
- NIELSEN M, CAUMO A, AAGAARD NK, CHANDRAMOULI V, SCHUMANN WC, LANDAU B AND SCHMITZ O. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005, 288: G1135-G1143.
- NISHIDA T, TSUJI S, TSUJII M, ARIMITSU S, HARUNA Y, AND IMANO E. Oral Glucose Tolerance Test Predicts Prognosis of Patients with Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:70-75.
- PUIG-DOU J, LLAURADO M AND CANO PEREZ JF. Diabetes y Cirrosis Hepática. *Gastroenterología practica*, 2003;12(7):18-22.
- VARGAS V. Resistencia a la Insulina. Causa o consecuencia de la enfermedad hepática. *Gastroenterología y Hepatología* 2004;27(9):552-557.
- TOLMAN K, FONSECA V, TAN M, AND DALPIAZ A. Narrative Review: Hepatobiliary Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:946-956.
- TROMBETTA M, SPIAZZI G, ZOPPINI G AND MUGGEO M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 24-27.
- PICARDI A, D AVOLA D, GENTILUCCI UV, GALATI G, FIORI E, SPATARO S, AFELTRA A. Diabetes in Chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes and Metab Res. Rev.* 2006 ; 22(4): 274-283.
- HARRISON SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol.* 2006,40(1):68-76.
- MEHTA S, BRANCATI F, SULKOWSKI M, STRATHDEE S, SZKLO M, AND THOMAS D. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Persons with Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000;133:592-599.
- NOTO H, RASKIN P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diabetes Complications.* 2006;20(2):113-120.
- PETIT JM, BOUR JB, GALLAND-JOS C, MINELLO A, VERGES B, GUIGUET M, BRUN JM, HILLON P RISK factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;35(2):279-83.
- SHINTANI Y, FUJIE H, MIYOSHI H. Hepatitis C virus infection and diabetes: Direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004, 126(3): 840-848.
- KAZUHIKO KOIKE. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatology Research* 2005; 33 : 145.
- BLANCO J, HERRERO JI, QUIROGA J, SANGRO B, GOMEZ-MANERON Y PARDO F. Liver Transplantation in Cirrhotic Patients With Diabetes Mellitus: Midterm Results, Survival and Adverse Events. *Liver Transpl* 2001;7:226-233.

17. POONAWALA A, NAIR SP, AND THULUVATH PJ. Prevalence of Obesity and Diabetes in Patients With Cryptogenic Cirrhosis: A Case-Control Study. *Hepatology*. 2000; 32 (4): 689-692.
18. ALAVIAN SM, HAJARIZADEH B, NEMATIZADEH F AND LARIJANI B. Prevalence and determinants of diabetes mellitus among Iranian patients with chronic liver disease. *BMC Endocrine Disorders* 2004, 4:4
19. HUO T, LUI W, HUANG Y, CHAU G, WU J, LEE P, AND LEE SD. Diabetes Mellitus Is a Risk Factor for Hepatic Decompensation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Resection: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2293-2298.
20. GOLDEN SH, PEART-VIGILANCE C, KAO WH, BRANCATI F. Perioperative Glycemic Control and the Risk of Infectious Complications in a Cohort of Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:1408-1414.
21. JOSHI N, CAPUTO GM, EITEKEPAM M ,AND ARCHMER AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*.1999; 341(25):1906-1912.
22. CLEMENT S, BRAITHWAITE S, MAGEE MF, AHMANN A, SMITH E AND SCHAFER R. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes care*.2004; 27(2): 553-591.
23. SHAH BR AND HUX J. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care*.2003; 26:510-513.
24. THOMSEN R, HOLMAGER HUNDBORG H, LERVANG HH, JOHNSEN SP, SCHONHEYDER HC. Risk of Community-Acquired Pneumococcal Bacteremia in Patients With Diabetes. *Diabetes care*.2004; 27(5):1143-1147.
25. CABREJOS O, LOZANO M A, VARGAS C G. Infections in Cirrhotic Patients At Hospital Nacional Arzobispo Loayza In Lima-Perú . *Rev Gastroenterol Peru*. 2000;20(2):146-151.
26. CALY WR, STRAUSS E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-358.
27. RIMOLA A, BORY F, PLANAS R, XAUBET A, BRUGUERA M, RODÉS J. Infecciones bacterianas agudas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*.1981;4:453-458.
28. ANDREU M, BARRUFET P, FORCE L, SOLA´ R, VERDAGUER A, PANADE´S A, ARA´N. R. Fiebre en el enfermo con cirrosis hepática: estudio prospectivo durante 6 meses. *Med Clin* 1985;84:433-436.
29. CLEMENTE G, BARAJAS JM, SERRANO MI, PÉREZ DE AYALA MV, MENCHE´N P, SENENT MC, CASTELLANOS D, et al. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1986;9:285-290.
30. SUAREZ C, PAJARES JM. Epidemiología de las infecciones en la cirrosis hepática. *Rev Clin Esp* 1981;160:299-303.
31. PALAZÓN JM, GARCIA A, GÓMEZ A. Infecciones hospitalarias en pacientes con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1984;7:120-122.
32. LEVI D, TERG R, PODESTA A, ABECASIS R, DE GLE G, RAFAELLI C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico. *Gastroenterol Hepatol* .1989;12:384-388.
33. FERNANDEZ J, NAVASA M, GOMEZ J, COLMENERO J, VILA J, ARROYO V AND RODES J. Bacterial Infections in Cirrhosis: Epidemiological Changes With Invasive Procedures and Norfloxacin Prophylaxis. *Hepatology*.2002; 35(1):140-148.
34. BUSTIOS C, DÁVALOS M, ROMÁN R, ZUMAETA V. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la unidad de hígado del HNERM - ESSALUD. *Rev Gastroent del Perú*. 2007; 27: 238-245.
35. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1997;46:1-24.
36. GIL DE GÓMEZ MJ, ACÍTORES JM: Vacuna antineumocócica: ¿a quién hay que vacunar? *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 1996; 3:185-190.
37. SCHNEDL WJ, WALLNER SJ, PISWANGER C, KRAUSE R, LIPP RW. Glicated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr*. 2005 ;155:411-415.